



---

# **Universidad de Valladolid**

## **Grado en Medicina Trabajo Fin de Grado 2017**

# **“Estimulación transcraneal con corriente directa (t-DCS) en pacientes con migraña crónica refractaria”**

**Autora:**

**ELISA ALBA INGELMO ASTORGA**

**Tutores:**

**ÁNGEL LUIS GUERRERO PERAL, Profesor asociado UVa. LE  
Neurología HCUV**

**MARÍA ISABEL PEDRAZA HUESO, LE Neurología HCUV**

## CONTENIDO

<b>Resumen.....</b>	<b>2</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>3-11</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>12</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>12</b>
<b>Material y métodos.....</b>	<b>13-19</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>20-22</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>23-25</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>25</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>26-27</b>

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Hasta un 5% de los pacientes con Migraña Crónica terminará recibiendo el diagnóstico de Migraña Crónica Refractaria, es decir, con una respuesta insuficiente al tratamiento médico recogido en las guías de práctica clínica. El manejo de estos pacientes supone hoy por hoy un desafío terapéutico. En el presente proyecto se propone una alternativa terapéutica de neuroestimulación no invasiva para este tipo de pacientes mediante la administración de estimulación transcraneal con corriente directa (t-DCS). Estudios previos reportados en la literatura han demostrado que dicha técnica es segura y con escasos efectos secundarios, y es capaz de generar cambios en la excitabilidad cortical mediante la modulación de los potenciales de membrana de las neuronas. Nuestro objetivo es evaluar la seguridad y eficacia del empleo de t-DCS en pacientes con migraña crónica refractaria.

**Material y métodos:** Para llevar a cabo este estudio está previsto reclutar 15 pacientes de la Unidad de Cefaleas del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid con el diagnóstico de migraña crónica refractaria y que cumplan los criterios de inclusión. El tratamiento con t-DCS se administrará durante 10 días. Se consideran parámetros de seguridad y eficacia.

**Resultados:** Presentamos resultados de tolerabilidad y eficacia de los dos primeros casos en los que se ha utilizado la t-DCS. La descripción clínica de la historia de su migraña nos da una idea del gran impacto de la migraña crónica refractaria en los pacientes que la padecen.

**Conclusiones:** La t-DCS parece, en el régimen utilizado en este proyecto, una técnica segura y bien tolerada en nuestros pacientes. Tras completar el plan de inclusión dispondremos de resultados acerca de la eficacia de la misma. De mostrarse eficacia en este estudio abierto, diseñaríamos un ensayo aleatorizado en pacientes con migraña crónica

**Palabras clave:** Estimulación transcraneal; Migraña; Migraña crónica refractaria; Seguridad

## INTRODUCCIÓN

### 1. Epidemiología e importancia de la migraña

La cefalea es una de las causas más frecuentes de consulta en la neurología ambulatoria (1). La migraña se encuentra codificada en el grupo 1 de la Clasificación Internacional de Cefaleas en su versión 3-beta (CIC-3beta) (2) (TABLA 1) y la sufre entre un 10 y un 15% de la población general, siendo más frecuente en mujeres que en hombres.

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MIGRAÑA (CIC- 3 beta)	
A.	Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D
B.	Episodios de cefalea entre 4 y 72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito)
C.	La cefalea presenta al menos dos de las siguientes cuatro características: 1. Localización unilateral 2. Carácter pulsátil 3. Dolor de intensidad moderada o severa 4. Empeorada por o condiciona el abandono de la actividad física habitual (p. ej.: andar o subir escaleras)
D.	Al menos uno de los siguientes durante la cefalea: 1. Náuseas y/o vómitos 2. Fotofobia y fonofobia
E.	Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

Se utiliza el término Migraña Episódica (ME) para los casos en los que la frecuencia de cefaleas es inferior a 15 días al mes. Sin embargo, hasta un 2.5% de los pacientes con migraña episódica evolucionan anualmente a Migraña Crónica (MC) (3) (TABLA 2). La prevalencia de MC es de un 2% en hombres y un 5% en mujeres en edades medias de la vida.

<b>TABLA 2. MIGRAÑA CRÓNICA. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (CIC-3 beta)</b>
A. Cefalea (tipo tensional o migrañosa) durante el periodo de 15 o más días al mes durante más de 3 meses que cumple los criterios B y C
B. Aparece en un paciente que ha sufrido al menos cinco ataques que cumplen los criterios B-D
C. Durante un periodo de 8 o más días al mes por espacio de más de 3 meses cumple cualquiera de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Criterios C y D para la migraña sin aura</li> <li>2. Criterios B y C para la migraña con aura</li> <li>3. En el momento de la aparición, el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptán o derivados ergóticos</li> </ol>
D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

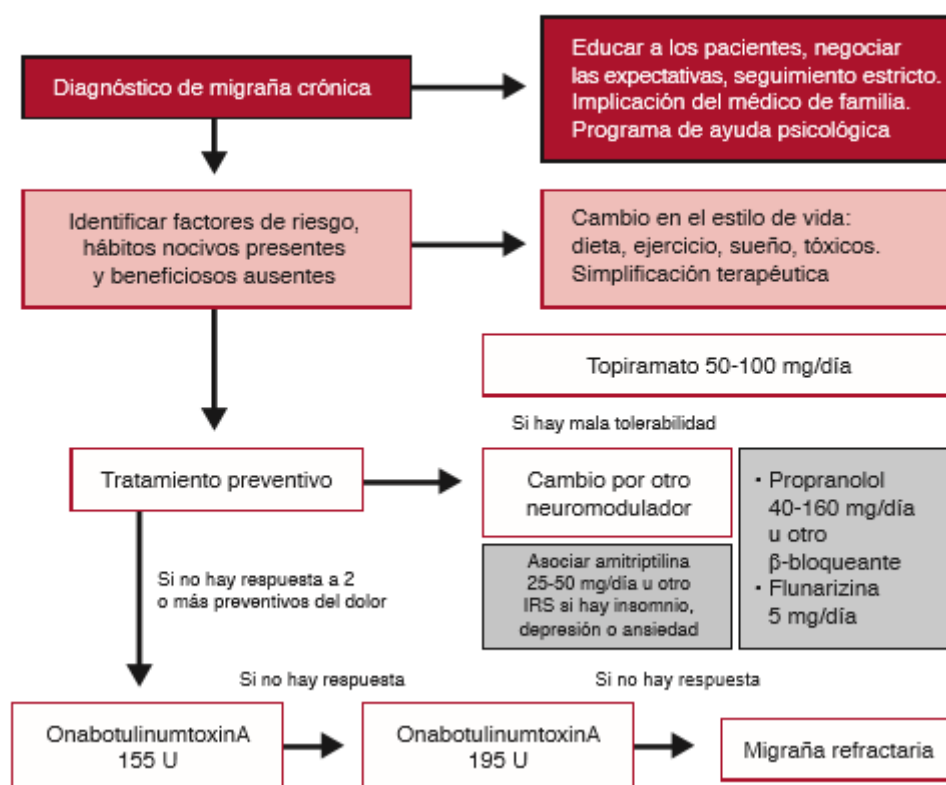
## **2. Migraña crónica**

La migraña crónica se define como una evolución, que no complicación, de la migraña episódica, de forma que el paciente presenta dolor al menos quince días al mes durante más de tres meses, siendo este de características migrañosas al menos ocho días al mes (*TABLA 2*) (2). En esta versión de la CIC, el uso excesivo de medicación sintomática no excluye la MC. Actualmente, en las Guías Oficiales encontramos la MC como entidad independiente, fuera de los capítulos de ME.

La prevalencia de la MC oscila entre el 2 y el 4% (4), pero presenta un importante impacto sobre la calidad de vida e importantes costes tanto directos como indirectos (5). La migraña es en España la tercera causa de años vividos con discapacidad, sobre todo en los años centrales de la vida (6). Se ha visto que son factores de riesgo modificables la obesidad, la depresión y acontecimientos vitales estresantes. Otros factores no modificables pueden ser la edad o el sexo femenino.

Existe un triple camino en el tratamiento de la MC: controlar en la medida de lo posible los factores cronificadores, optimizar el tratamiento sintomático, evitando el uso excesivo de medicación, y realizar un adecuado tratamiento preventivo.

En cuanto al tratamiento preventivo, aunque se utilizan los fármacos de uso común en ME (beta-bloqueantes, calcio-antagonistas, antidepresivos o neuromoduladores principalmente), hay únicamente dos actitudes con un grado de recomendación A en la MC (7): el topiramato oral y la infiltración de Onabotulinumtoxin A (OnabotA), aprobada en España desde el año 2012 (8). Pese a todos estos tratamientos hay un número de pacientes con MC refractaria (MCr), es decir, en los que no se consigue un buen control de los síntomas.



**IMAGEN 1. Algoritmo de tratamiento preventivo de la Migraña Crónica (Guía Oficial de práctica clínica en cefaleas, Sociedad Española de Neurología, 2015)**

La Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) tiene una gran experiencia en el manejo de pacientes con Migraña Crónica. En enero de 2013 se inició un registro prospectivo de migraña crónica en el que hay datos sobre 700 pacientes en el momento de entrega de este proyecto.

En España el tratamiento con OnabotulinumtoxinA se aprobó en enero de 2012 como preventivo de la migraña crónica “en pacientes que no han respondido adecuadamente o son intolerantes a los medicamentos profilácticos de la migraña”. Se propone comenzar el tratamiento con onabotulinumtoxinA en pacientes con falta de respuesta a un beta-bloqueante y topiramato u otro neuromodulador, en quienes no toleran dichos fármacos o los tienen contraindicados (IMAGEN 1).

Los estudios PREEMPT son los ensayos con mayor número de pacientes (más de 1.300) llevados a cabo hasta la fecha en cefaleas. Sus principales conclusiones son que la OnabotulinumtoxinA reduce de forma significativa frente a placebo el número de días de cefalea desde la semana 4 de su utilización, manteniéndose dicha eficacia a lo largo de las 56 semanas del estudio. Especialmente significativa fue la utilidad que OnabotulinumtoxinA mostró también en el subgrupo de pacientes que tenían migraña crónica con uso excesivo de medicación.

Con los datos obtenidos en un subanálisis del estudio PREEMPT, sería recomendable esperar al tercer ciclo para definir a un paciente como respondedor o no a este tratamiento (nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSN).

### **3. Migraña crónica refractaria**

En el año 2014 la Federación Europea de Cefaleas (*TABLA 3*) propuso una serie de criterios para definir la migraña crónica **refractaria**, incluyendo cumplir los criterios de MC propuestos en la CIC-3 beta, la ausencia de respuesta o contraindicación de al menos tres de los fármacos habituales de ME y la toxina botulínica, y persistencia de los síntomas a pesar de un tratamiento multidisciplinar de comorbilidades (9). Múltiples estudios han buscado identificar los factores de riesgo que favorecen dicha evolución.

La eficacia de los tratamientos disponibles para la MC es limitada y se estima que aproximadamente un 40 % de los pacientes con MC abandona el tratamiento preventivo por ineficacia o efectos adversos. Existe un grupo de pacientes con migraña crónica que no responden adecuadamente a ninguno de los tratamientos preventivos disponibles y que por este motivo reciben la

denominación de refractarios. Los pacientes con migraña refractaria pueden llegar a constituir el 5,1 % de los pacientes nuevos tratados en una unidad de cefaleas, y son los que sufren un mayor grado de discapacidad (7).

La necesidad de disponer de unos criterios de migraña refractaria surgió inicialmente para identificar los pacientes que podrían ser candidatos a terapias innovadoras y de elevado coste como las técnicas de neuroestimulación, pero además permitirán definir mejor esta entidad y facilitar el acceso de estos pacientes a centros terciarios de cefaleas. Considerando que los pacientes con migraña refractaria son los que sufren mayor discapacidad y comorbilidad dentro del grupo de migraña crónica, es recomendable que estos enfermos sean atendidos por un equipo multidisciplinar integrado en una unidad de cefaleas.

La Federación Europea de Cefalea estableció unos los criterios para el diagnóstico de MCr (*TABLA 3*)

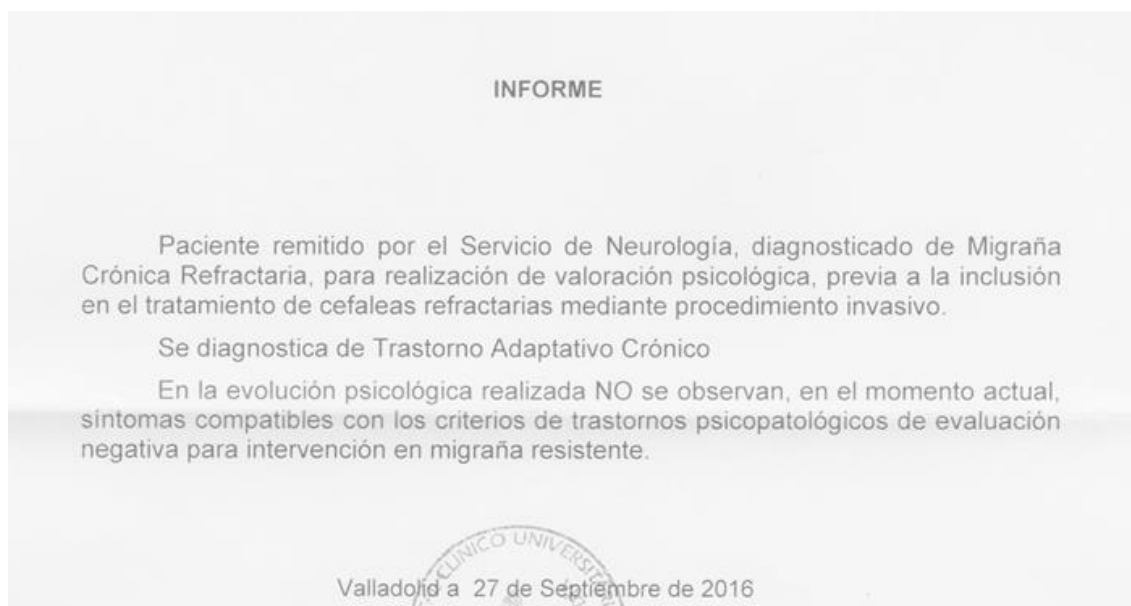


**TABLA 3. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LA MCr**

- A.** Diagnóstico de MC de acuerdo con la CIC-3 beta, en ausencia de abuso de medicación analgésica
- B.** Se han utilizado fármacos preventivos de migraña en dosis adecuadas durante al menos 3 meses
- C.** Contraindicación o falta de eficacia de los siguientes fármacos preventivos con al menos 3 fármacos de las siguientes clases:
  - β-bloqueantes:** propranolol (hasta 240 mg/día), metoprolol (hasta 200 mg/día), atenolol (hasta 100 mg/día), bisoprolol (hasta 10 mg/día)
  - Anticonvulsivantes:** valproato sódico (hasta 1500 mg/día), topiramato (hasta 200 mg/día)
  - Antidepresivos tricíclicos:** amitriptilina (hasta 150 mg/día)
  - Otros fármacos:** flunarizina (hasta 100 mg/día), candesartán (hasta 16 mg/día)
  - OnabotulinumtoxinA:** 155-199 U según protocolo de la PREEMPT
- D.** Tratamiento adecuado de la comorbilidad psiquiátrica o de otro tipo, por un equipo multidisciplinar, si está disponible

Desde Enero de 2015 funciona en la cartera de servicios de la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid una consulta específica de Migraña Crónica Refractaria. En ella se revisa cuidadosamente toda la historia clínica del paciente, incluida la adecuada utilización tanto de fármacos como de OnabotA. Se descarta, mediante las exploraciones complementarias adecuadas, la presencia de patologías estructurales causantes del dolor y se lleva a cabo un protocolo de valoración en colaboración con el servicio de Psiquiatría del centro en el que se asegura que no existen trastornos psicopatológicos que hagan no aconsejable la utilización de procedimientos invasivos o experimentales en el tratamiento de la migraña crónica refractaria (*IMAGEN 2*).

IMAGEN 2: Ejemplo de informe de valoración psicológico-psiquiátrica en un paciente con MC refractaria en nuestra Unidad



La migraña crónica refractaria es en este momento objetivo de investigación de gran parte de grupos. Se están llevando a cabo estudios en diferente fase de evolución evaluando la eficacia en estos pacientes de técnicas de neuromodulación, tanto invasivas como no invasivas (10-12). Las técnicas invasivas (estimulación del nervio occipital, nervio vago o del ganglio esfenopalatino), han mostrado escasa evidencia. Además, su alto coste y potenciales problemas de seguridad (se desconocen las consecuencias de estas técnicas a largo plazo) hace que se consideren únicamente en pacientes muy seleccionados y, preferiblemente, dentro de ensayos clínicos (7).

#### **4. Neuroestimulación. El papel de la t-DCS**

Dentro de las técnicas no invasivas que podrían ser de utilidad en estos pacientes destacamos en este proyecto la estimulación transcraneal con corriente directa (t-DCS). La t-DCS es una técnica capaz de generar cambios de excitabilidad cortical mediante modulación de los potenciales de membrana de las neuronas (14). Estos cambios son debidos a su acción sobre los canales dependientes de sodio, calcio, glutamato y a la actividad de los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA), produciéndose un aumento de la expresión de factores tróficos, entre los que el más estudiado en la actualidad es el factor

neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Por tanto, la aplicación de t-DCS puede dar lugar a una potenciación de la plasticidad sináptica. Debido a su mecanismo de acción la mayor parte de los fármacos empleados en el tratamiento de la migraña pueden interferir sobre el mecanismo de acción de la t-DCS ya que producen alteraciones sobre la excitabilidad cortical (11,14).

Se han planteado diversas hipótesis sobre la disfunción cortical que existe en el cerebro migrañoso. Algunos autores apoyan la teoría de la existencia de una hiperexcitabilidad cortical debido a una disfunción glutamatérgica o a un descenso en la función de los circuitos corticales inhibitorios (15,16). En cambio, y en aparente contradicción, otros autores explican la existencia de un descenso en la actividad tálamo-cortical dando como resultado una hipoexcitabilidad cortical, lo que se ha denominado “disritmia tálamo-cortical” (17,18). En ésta existe un exceso de función del tálamo con una hipofunción de los circuitos inhibitorios procedentes de la corteza; actualmente se cree que este mecanismo es uno de los más importantes dentro de los implicados en la cronificación del dolor (18). Basándose en las teorías expuestas anteriormente, en la literatura se encuentran trabajos que llevan a cabo una modulación de la hiperexcitabilidad cortical occipital como los de Antal *et al.* y Vigano *et al.* (20,21) o aquellos que intentan actuar sobre la disritmia talamo-cortical como son los de DaSilva F *et al* o el de Auvichayapat P *et al.* (22,23).

Esta es una técnica de sencilla aplicación, y segura, con ligeras quemazón e irritación cutánea como únicos efectos adversos descritos hasta la fecha (13). En los estudios previos realizados con esta técnica, ningún paciente necesitó intervención médica alguna durante o después de recibir la neuroestimulación. Los dispositivos que se utilizan cuentan con el marcado CE para tratamiento del dolor. Dos investigadores del grupo de investigación en cefaleas, las Dras. Pedraza y Barón, han realizado estancias formativas en estas y otras técnicas de neuromodulación.

En este momento la t-DCS y la estimulación magnética transcraneal dos técnicas prometedoras en la neuromodulación no invasiva en paciente migrañoso. Un reciente metanálisis no ha mostrado grandes diferencias en cuanto eficacia

(quizá ligeramente superior la t-DCS) y con una tolerancia similar (24); hoy en día el desarrollo comercial de la estimulación magnética transcraneal es mayor.

Se han realizado estudios en paciente sanos mediante resonancia magnética funcional y tomografía por emisión de positrones en los que muestran cómo estructuras profundas como el tálamo o el estriado pueden ser moduladas de forma indirecta con la administración de t-DCS a nivel cortical a través de la modulación de vías de conexión (25).

En la literatura se encuentran diferentes trabajos que han intentado demostrar la efectividad de la t-DCS como tratamiento preventivo en la migraña, empleando cada uno de ellos diversas localizaciones en función de objetivo a modular. En el caso de la MCr la modulación de la disritmia tálamo-cortical que interviene en la cronificación del dolor podría ser de gran ayuda en el tratamiento de estos pacientes.

## **HIPÓTESIS**

1. La t-DCS podría ser una técnica segura y tolerable para los pacientes con MCr
2. La t-DCS podría constituirse como una alternativa terapéutica válida para tratar casos de MCr
3. La t-DCS podría suponer una mejora en la calidad de vida de los pacientes con MCr

## **OBJETIVOS**

1. Evaluar la tolerancia y seguridad de la t-DCS en pacientes con MC refractaria, considerando efectos adversos tempranos o tardíos.
2. Evaluar los cambios en los parámetros clínicos de cefalea en pacientes con MC refractaria tras someterse a un régimen de t-DCS.
3. Estudiar el impacto que ocasiona sobre la calidad de vida de los pacientes con MC refractaria un régimen de tratamiento con t-DCS.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio piloto para evaluar la seguridad y eficacia del empleo de estimulación eléctrica transcraneal en sujetos con diagnóstico de migraña crónica refractaria.

Es un estudio unicéntrico, prospectivo, abierto, no controlado con placebo. El centro donde se lleva a cabo es la Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Ha sido aprobado por el CEIC de Valladolid Este.

En una primera fase el tamaño muestral esperado es de 15 pacientes, seleccionados desde la Unidad de Cefaleas. Cada paciente recibe una sesión de t-DCS de una duración de 20 minutos al día durante 10 días.

Una de las novedades de nuestro proyecto es plantear la utilización de esta técnica en pacientes seleccionados que padecen Migraña Crónica Refractaria. Este proyecto se enmarca en el programa de atención a pacientes con Migraña Crónica Refractaria. Con anterioridad se ha puesto en marcha otro utilizando un bloqueo anestésico de ganglio esfenopalatino.

En nuestra opinión, han de considerarse para este tipo de pacientes antes las técnicas no invasivas, que otras con más efectos adversos y más costosas como las de neuroestimulación invasiva.

Los pacientes incluidos en este proyecto corresponden a Migraña Crónica Refractaria de acuerdo con los criterios ya mencionados de la Federación Europea de Cefaleas

Además, en la selección del paciente (*TABLA 4*), y mediante un estudio neuropsicológico reglado, se han descartado trastornos psicopatológicos que puedan dificultar la adaptación de los pacientes a las técnicas terapéuticas o cuadros conversivos que hagan que sea conveniente un abordaje psicopatológico adicional.

**TABLA 4. SUJETOS DEL ESTUDIO**

**Criterios de inclusión:**

- Edad: 18-60 años
- Diagnóstico de MC refractaria según los criterios propuestos por la Federación Europea de Cefaleas (TABLA 3)
- Descartadas razonablemente causas secundarias de cefalea

**Criterios de exclusión:**

- Antecedente de crisis epilépticas
- Portador de marcapasos o desfibriladores
- Implantes metálicos en la calota
- Aneurismas cerebrales
- Antecedente de intervención neuroquirúrgica
- Presencia de otra enfermedad neurológica concomitante
- Enfermedad sistémica en estadio avanzado
- Hipersensibilidad cutánea o eczema
- Evaluación negativa psicológica (presencia de psicosis, riesgo suicida, trastorno conversivo, trastorno afectivo mayor, trastorno obsesivo-compulsivo, retraso mental o adicciones mayores)
- Cambios en tratamiento preventivo para la migraña en mes previo o durante el estudio

**Diseño del estudio**

1º) Se confirma el diagnóstico de migraña crónica refractaria en la Unidad de Cefaleas. Se explica a los pacientes cómo se cumplimenta correctamente un diario de cefaleas.

2º) Se lleva a cabo una valoración psicológica/psiquiátrica para descartar trastornos psicopatológicos en el paciente, lo cual sería negativo para la intervención en migraña crónica refractaria.

3º) Se hace una visita de selección (visita 1), donde se explica a los pacientes las características y objetivos del estudio. Los pacientes firman el correspondiente consentimiento informado. Se recogen los datos de las 4 semanas anteriores a propósito de los días con dolor, días de dolor migrañoso, características del mismo y la necesidad de medicación para aliviar los síntomas (analgésicos, antiinflamatorios y/o triptanes). Se administra la escala HIT-6 y EVA de intensidad del dolor.

4º) Posteriormente a esta primera visita, reciben el tratamiento con t-DCS, durante 10 días, 20 minutos cada día, con una intensidad de 2 mA. Estos 10 días se distribuyen en días laborables de 2 semanas consecutivas. En el tiempo que reciban el tratamiento, pueden hacer uso de la medicación profiláctica habitual. Una vez iniciado el tratamiento, se hace una visita de seguridad (visita 2) en la que se pretende evaluar la existencia de efectos adversos. En las cuatro semanas posteriores, tienen que continuar con el registro de cefaleas.

5º) En la visita 3, la final, se lleva a cabo al mes de haber finalizado el tratamiento con t-DCS. El neurólogo hace una valoración y se recogen de nuevo las variables médicas del calendario de cefaleas junto con posibles efectos adversos tardíos. Se vuelve a administrar la escala EVA y la HIT-6.

Para considerar que el tratamiento es efectivo, se debe reducir los días de dolor al mes el 50% o más, resultado obtenido al comparar el calendario basal con el calendario final.

### **Equipo de estimulación**

El equipo de estimulación de t-DCS es del modelo StarStim® (Neuroelectronics) (*IMAGEN 3*).



*IMAGEN 3:* Equipo de estimulación utilizado en este proyecto



La configuración de los montajes se lleva a cabo mediante el software NIC. Desde el punto de vista técnico, existen cuatro parámetros fundamentales a determinar previos a la aplicación de t-DCS. Estos son la intensidad y duración del estímulo, el tamaño del electrodo y el tipo de montaje. La corriente que se emplea es directa y de baja intensidad (entre 1 y 2 mA), administrada a través del cráneo mediante dos electrodos de superficie (ánodo y cátodo) con una solución salina conductora. La duración habitual de la estimulación se encuentra entre 10 y 30 minutos (13).

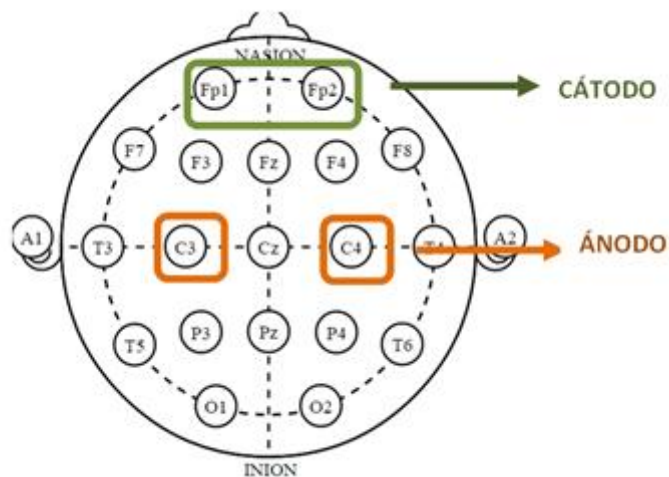
El ánodo se encuentra cargado con carga positiva y el cátodo con carga negativa, en función de la cuál estas cargas ejercen una acción diferente sobre la excitabilidad cortical; así, el ánodo es capaz de producir una despolarización de la membrana de la célula y, por tanto, un aumento de la excitabilidad cortical, mientras que el cátodo producirá una hiperpolarización de la membrana y por lo tanto la disminución de la excitabilidad (12,26). La posición de los electrodos sigue la marcada por el Sistema Internacional 10-20 utilizado en electroencefalografía, así dependiendo del área a modular se empleará una u otra localización (14). El montaje que será empleado en este estudio será el siguiente:

-El ánodo se coloca en el territorio M1 contralateral al lado del dolor. En los casos de dolor bilateral, su posición será contralateral al lado donde predomine mayor

dolor. En el Sistema Internacional 10-20, el punto donde se coloca el ánodo corresponde C3 o C4, según sea el lado izquierdo o derecho respectivamente.

-El cátodo se dispone en la zona supraorbitaria contralateral a la localización del ánodo, es la correspondiente a Fp1 y Fp2. (IMAGEN 4)

#### IMAGEN 4. POSICIÓN DE LOS ELECTRODOS



#### Variables del estudio

Vamos a considerar dos tipos de variables: demográfico-médicas y de seguridad.

Dentro de las demográfico-médicas:

- Generales: sexo, edad, comorbilidad y tratamientos actuales
- Relacionadas con la migraña: años de evolución, meses desde el inicio de la MC, tratamientos preventivos previos, tratamiento preventivo actual, impacto de la migraña valorada según el Headache Impact Test-6 (HIT-6) (IMAGEN 5)
- Día de inicio de mejoría tras el tratamiento con t-DCS.

## IMAGEN 5. HEADACHE IMPACT TEST-6

**HIT-6™ TEST SOBRE LOS EFECTOS DEL DOLOR DE CABEZA**

Este cuestionario ha sido diseñado para ayudarle a describir y expresar cómo se siente y qué es incapaz de hacer debido al dolor de cabeza.

Para cada pregunta, por favor, marque con una cruz la casilla que corresponda a su respuesta.

- 1 Cuando usted tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia el dolor es intenso?
 

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Pocas veces	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muy a menudo	<input type="checkbox"/> Siempre
--------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------	---------------------------------------	----------------------------------
- 2 ¿Con qué frecuencia el dolor de cabeza limita su capacidad para realizar actividades diarias habituales como las tareas domésticas, el trabajo, los estudios o actividades sociales?
 

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Pocas veces	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muy a menudo	<input type="checkbox"/> Siempre
--------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------	---------------------------------------	----------------------------------
- 3 Cuando tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia desearía poder acostarse?
 

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Pocas veces	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muy a menudo	<input type="checkbox"/> Siempre
--------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------	---------------------------------------	----------------------------------
- 4 En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido demasiado cansado/a para trabajar o realizar las actividades diarias debido a su dolor de cabeza?
 

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Pocas veces	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muy a menudo	<input type="checkbox"/> Siempre
--------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------	---------------------------------------	----------------------------------
- 5 En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido harto/a o irritado/a debido a su dolor de cabeza?
 

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Pocas veces	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muy a menudo	<input type="checkbox"/> Siempre
--------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------	---------------------------------------	----------------------------------
- 6 En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia el dolor de cabeza ha limitado su capacidad para concentrarse en el trabajo o en las actividades diarias?
 

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Pocas veces	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muy a menudo	<input type="checkbox"/> Siempre
--------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------	---------------------------------------	----------------------------------

COLUMNA 1 (6 puntos cada respuesta) + COLUMNA 2 (8 puntos cada respuesta) + COLUMNA 3 (10 puntos cada respuesta) + COLUMNA 4 (11 puntos cada respuesta) + COLUMNA 5 (13 puntos cada respuesta)

Para calcular el resultado final, sume los puntos correspondientes a cada columna. Por favor, enseñe los resultados de este test (HIT-6) a su médico.

**Puntuación total**

Cuanto más alta sea la puntuación obtenida, mayores serán los efectos del dolor de cabeza en su vida.

La puntuación va desde 36 a 78.

- Calendario de cefaleas: días de dolor al mes, días de dolor de características migrañosas, días que precisa tratamiento sintomático, días que precisa tratamiento sintomático con triptanes, intensidad del dolor según escala verbal analógica (EVA) (IMAGEN 6)

## IMAGEN 6. Escala Visual Analógica (EVA) para intensidad de dolor



Dentro de las de seguridad:

- Seguridad inmediata: aparición de efectos adversos (sí/no), intensidad de los mismos (leve/moderada/severa), aparición de alguno de los siguientes: cefalea, dolor localizado, sensación de quemazón, eritema cutáneo, eczemas, crisis epiléptica, insomnio, fatiga, alteración en la concentración, otros. Ver la tolerabilidad y abandono del tratamiento.
- Seguridad tardía: aparición de efectos adversos (sí/no). En caso de respuesta afirmativa, especificar cuáles.

## RESULTADOS

Se exponen los dos primeros casos en los que se ha aplicado el tratamiento con t-DCS.

### **Caso 1:**

Varón de 48 años. Alergia a pirazolonas. Antecedentes personales de hernia de hiato, síndrome de colon irritable y antiguo tabaquismo.

Seguido en consulta de Neurología como consecuencia de cefaleas desde 2003. El inicio tuvo lugar cuando el paciente tenía 14 años, inicialmente como migraña episódica. Desde 4 años antes de la inclusión el paciente cumplía criterios de Migraña crónica. Refiere cefaleas de lateralidad alternante con predominio derecho, acompañadas de foto y fonofobia así como de náuseas en las crisis más intensas.

En el tiempo de seguimiento previo a este estudio ha utilizado múltiples tratamientos preventivos sin eficacia o no tolerados: propranolol, flunarizina, topiramato, amitriptilina, nebivolol, zonisamida, duloxetina, pregabalina, ácido valproico, candesartán, sertralina. Además recibió en 6 ocasiones y sin respuesta significativa OnabotulinumtoxinA de acuerdo con el protocolo PREEMPT. Ya dentro del programa de migraña crónica refractaria se utilizó el bloqueo anestésico del ganglio esfenopalatino (2 sesiones a la semana durante 2 semanas), sin percibir mejoría.

La exploración neurológica del paciente no mostró focalidad neurológica a lo largo del periodo de seguimiento. Entre las pruebas complementarias realizadas se encuentra una RM cerebral en la que no se evidenciaron alteraciones y una valoración por el Servicio de Psiquiatría sin sintomatología compatible con trastornos psicopatológicos significativos.

El diagnóstico actual del paciente es de migraña crónica refractaria. Se propuso al paciente la participación en el estudio de t-DCS. Los datos referentes a la migraña durante el mes previo a la visita de inicio se recogen en la *TABLA 5*

No existió ningún efecto adverso en este paciente; durante las sesiones de estimulación percibía una sensación quemante, suave, que toleraba sin

problema alguno. Describió mejoría de la calidad del sueño durante los primeros días.

No percibimos eficacia. En la *TABLA 5* se recogen las variables de eficacia antes y tras el tratamiento.

*TABLA 5:* Variables de eficacia del paciente 1

	VISITA 1	VISITA 3
Días de cefalea /mes	30	24
Días de migraña /mes	20	19
Días de tratamiento sintomático / mes	30	24
Días de triptanes / mes	20	21
HIT – 6	76	76
Intensidad del dolor (EVA)	7	9

## **Caso 2:**

Mujer de 36 años, sin alergias medicamentosas. Antecedentes personales de hipotiroidismo, molestias gástricas ocasionales y reciente trombosis venosa profunda en pierna (2016). Antiguo tabaquismo

Paciente seguida en la Unidad de Cefaleas desde el año 2013. Consultaba entonces por migraña de inicio a los 23 años y cumpliendo desde el año 2010 criterios de Migraña Crónica. Había días de dolor ligero, opresivo, holocraneal. El más intenso era hemilateral derecho, asociando náuseas, fotofobia, fonofobia. Hasta entonces había realizado seguimiento en el Hospital Universitario de Salamanca, desde 2004, donde se utilizaron múltiples tratamientos preventivos: escitalopram, amitriptilina, topiramato, ácido valproico, zonisamida, venlafaxina, nadolol, OnabotulinumtoxinA.

En este tiempo en la Unidad de Cefaleas del HCUV, se utilizaron, además, en diferentes combinaciones y dosis pregabalina, Mutabase (perfenazina+amitriptilina), desvenlafaxina, nebivolol, olanzapina, candesartán, baclofeno, tapentadol, bloqueos anestésicos, y OnabotulinumtoxinA a dosis máxima aprobada. Con ninguno de estos tratamientos había alcanzado una

respuesta satisfactoria. En 2016 se probaron los bloqueos del ganglio esfenopalatino, sin cambios clínicos. Emplea triptanes (Eletriptán) casi a diario. La exploración de la paciente no mostró focalidad neurológica a lo largo del periodo de seguimiento. Entre las pruebas complementarias realizadas se encuentra una RM cerebral y de articulación temporomandibular sin alteraciones y una valoración psiquiátrica en la que no había sintomatología compatible con trastornos psicopatológicos significativos.

El diagnóstico actual de la paciente es de migraña crónica refractaria.

Las cifras correspondientes a su migraña y a las escalas administradas se recogen en la *TABLA 6*.

La tolerancia al procedimiento fue óptima; ligera sensación pruriginosa durante el mismo y unos minutos después bien tolerada. Algún día que acudió al procedimiento con migraña, esta cedía. Curiosamente también describió mejoría de la calidad de sueño.

En este paciente se ha observado mejoría de los parámetros clínicos medidos. La valoración de la calidad de vida relacionada con la migraña de la paciente y su familia es positiva tras el tratamiento.

Los cambios se describen en la *TABLA 6*.

*TABLA 6:* Variables de eficacia de la paciente 2

	VISITA 1	VISITA 3
Días de cefalea /mes	25	19
Días de migraña /mes	20	11
Días de tratamiento sintomático / mes	25	11
Días de triptanes / mes	20	11
HIT – 6	68	61
Intensidad del dolor (EVA)	8	6

## DISCUSIÓN

La estimulación transcraneal directa es una técnica conocida desde hace más de 50 años. Se ha administrado como tratamiento de entidades muy diferentes; tales como depresión, neurorrehabilitación, dolor neuropático crónico, parálisis cerebral. En el análisis retrospectivo de Pinchuk et al. se obtuvieron resultados de efectividad comparables al tratamiento farmacológico habitual durante un tiempo más prolongado, un efecto más consistente y casi en ausencia de efectos secundarios (27).

Haciendo referencia al presente proyecto, no es muy común encontrar en la literatura referencias de la administración de t-DCS en MCr, en parte porque los criterios de esta entidad se empezaron a definir en 2014. Hay varios estudios que hablan del uso de la t-DCS para tratar la cefalea primaria (28), secundaria (27), migraña crónica (sin hacer referencia a la refractaria) (11, 13) o como tratamiento profiláctico de la migraña (20, 29); en el trabajo citado anteriormente de Antal et al. (20) se llevó a cabo un estudio para determinar si la t-DCS podría ser una terapia profiláctica efectiva para la migraña y el dolor asociado a la misma. Se aplicó t-DCS durante 6 semanas sobre el córtex visual, 3 veces por semana. Se midió la frecuencia de los ataques y su duración, intensidad del dolor y días con migraña 2 meses antes de la terapia, durante y 2 meses después. Los pacientes mostraron una reducción significativa de la duración e intensidad de los ataques y también de los días con migraña, pero la frecuencia de los mismos siguió siendo la misma. Ningún paciente mostró efectos adversos.

La t-DCS podría utilizarse, en migraña, como tratamiento sintomático o como tratamiento preventivo. Respecto a lo primero, y aunque no es el objetivo de este estudio, la segunda paciente ha descrito desaparición del dolor migrañoso los días que acudía a la sesión de estimulación con dicho dolor. Estamos trabajando con un dispositivo cuyo coste no permite en este momento que cada paciente disponga del suyo (de ser así, no sería demasiado complicado adiestrar a pacientes o familiares con adecuado nivel socio-cultural para colocar el dispositivo y completar la estimulación), y la disponibilidad de atención neurológica no permite que cada paciente acuda libremente a tratarse con estimulación en cada ataque de migraña. Seguiremos, no obstante, observando



la respuesta de los ataques de migraña cuando coincidan con el tratamiento previsto.

En cuanto a la utilización como tratamiento preventivo de este y otros sistemas de neuroestimulación, se pueden hacer dos enfoques: por un lado, se pueden diseñar estudios abiertos o ensayos clínicos que midan su eficacia como tratamiento preventivo de migraña o migraña crónica. Se plantean los siguientes problemas: uno de ellos es que el placebo es muy difícil de lograr con estas técnicas que, aunque bien toleradas, generan sensaciones en los pacientes fácilmente identificables. Y, por otro, que al haber otros fármacos aprobados en el tratamiento preventivo de la migraña se podría plantear un estudio comparativo en el que renunciaríamos al grupo control.

Consideramos adecuado el diseño de este trabajo: estudio abierto en pacientes con migraña crónica refractaria. Es un tipo de paciente en el que tenemos que intentar ofrecer alguna alternativa terapéutica, y hacerlo con la seguridad de técnicas con marcado CE y protocolos aprobados por los comités de investigación clínica. Es cierto que son limitaciones de este diseño la ausencia de grupo control y el número escaso de pacientes reclutables, pero también que, si una técnica segura y no demasiado costosa como esta muestra eficacia en los pacientes más complejos de nuestras consultas se habría “ganado el derecho” a esfuerzos de investigación de mayor calado.

En algunos artículos se habla de una reducción del tiempo de sueño tras la administración de t-DCS, pero sin sentirse los pacientes más cansados (26). Nuestros pacientes han experimentado un mejor descanso tras las sesiones de t-DCS y revisando este aspecto en otros estudios, vemos que el sueño recibe poca atención en los procesos de neuroestimulación, sin embargo, es un parámetro importante a considerar en la aplicación de t-DCS como una intervención de rehabilitación primaria o adjunta. Además, el sueño no solo puede alterar la eficacia de este tipo de tratamiento, sino también la estimulación de la plasticidad con los métodos de neuroestimulación, tales como la t-DCS (30).

En nuestros pacientes se ha cumplido el objetivo de tolerabilidad y seguridad. No han experimentado efectos secundarios tempranos ni tardíos.

En cuanto a la eficacia, una de las pacientes parece haber mostrado una mejoría al menos moderada. Nuestro proyecto continúa (una paciente acaba de finalizar

el tratamiento y está pendiente de la visita 3 y pretendemos incluir 4 casos más durante los meses de junio y julio) y es evidente que es necesario recoger más datos.

En un futuro, pretendemos combinar este proyecto de investigación con el que estamos llevando a cabo de conectividad medida por EEG y de forma que podríamos estudiar posibles alteraciones de la misma tras la estimulación y su correlación con la respuesta.

## CONCLUSIONES

1. De acuerdo con estos resultados iniciales, la t-DCS parece una técnica segura y bien tolerada en pacientes con Migraña Crónica Refractaria. Es posible que exista una mejoría adicional en la calidad del sueño que observaremos a lo largo de este proyecto.
2. Aunque es muy pronto para obtener datos concluyentes, la t-DCS puede mejorar la frecuencia de días con migraña, la toma de medicación sintomática incluyendo triptanes y los parámetros de calidad de vida de pacientes con migraña crónica refractaria

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stovner LJ, Zwart J-A, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13: 333–45.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
3. Negro A, Martelletti P. Chronic migraine plus medication overuse headache: two entities or not? *J Headache Pain* 2011; 12: 593–601.
4. Negro A, Rocchietti-March M, Fiorillo M, Martelletti P. Chronic migraine: current concepts and ongoing treatments. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 1401–20.
5. Rasmussen BK. Epidemiology and socio-economic impact of headache. *Cephalalgia* 1999; 19 Suppl 25:20–3.
6. GBD Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1545-602.
7. Guerrero Peral AL, Díaz-Insa S, López-Mesonero L, Oterino Durán A, Irimia Sieira P. Migraña Crónica. En Ezpeleta D, Pozo-Rosich P, Viguera Romero J, Gago Veiga A, Santos Lasasa S. *Guía Oficial de Práctica Clínica en Cefaleas*. Ed. Luzán, 2015
8. Martelletti P, Katsarava Z, Lampl C, Magis D, Bendtsen L, Negro A et al. Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2014; 15: 47.
9. Liberini P, Pari E, Gazzina S, Caratozzolo S, Rao R, Padovani A. Technique of injection of onabotulinumtoxin A for chronic migraine: the PREEMPT injection paradigm. *PubMed* 2014. 35 Suppl 1:41-3
10. Aurora SK, Winner P, Freeman MC et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache* 2011; 51:1358–73
11. Martelletti P, Jensen RH, Antal A, Arcioni R, Brighina F, Franzini A et al. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2013; 14: 86.
12. Magis D. Neuromodulation in migraine: state of the art and perspectives. *Expert Rev Med Devices* 2015; 12: 329–39.
13. Perini F, De Boni A. Peripheral neuromodulation in chronic migraine. *Neurol Sci* 2012; 33 Suppl 1: S29–31.
14. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neurosci Rev J* 2011; 17: 37–53.
15. Brighina F, Cosentino G, Fierro B. Brain stimulation in migraine. *Handb Clin Neurol* 2013; 116: 585–98.
16. Aurora SK, Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalalgia* 2007; 27: 1442–53.

17. Vikelis M, Mitsikostas DD. The role of glutamate and its receptors in migraine. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6: 251–7.
18. Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia* 2007; 27: 1427–39.
19. Coppola G, Ambrosini A, Di Clemente L, Magis D, Fumal A, Gérard P et al. Interictal abnormalities of gamma band activity in visual evoked responses in migraine: an indication of thalamocortical dysrhythmia? *Cephalalgia* 2007; 27: 1360–7.
20. Antal A, Kriener N, Lang N, Boros K, Paulus W. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 2011; 31: 820–8.
21. Viganò A, D’Elia TS, Sava SL, Auvé M, De Pasqua V, Colosimo A et al. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine. *J Headache Pain* 2013; 14: 23.
22. Auvichayapat P, Janyacharoen T, Rotenberg A, Tiamkao S, Krisanaprakornkit T, Sinawat S et al. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai Chotmaiher Thangphaet* 2012; 95: 1003–12.
23. Dasilva AF, Mendonca ME, Zaghi S et al. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache* 2012; 52: 1283–95.
24. Cruccu G, García-Larrea L, Hansson P et al. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol* 2016; 23: 1489-1499
25. Polanía R, Paulus W, Nitsche MA. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 2499–508.
26. Cosentino G, Brighina F, Talamanca S, Paladino P, Vigneri S, Baschi R et al. Reduced threshold for inhibitory homeostatic responses in migraine motor cortex? A tDCS/TMS study. *Headache* 2014; 54: 663–74.
27. Pinchuk D, Pinchuk O, Sirbiladze K, Shugar O. Clinical effectiveness of primary and secondary headache treatment by transcranial direct current stimulation. *Front Neurol* 2013; 4: 25.
28. Magis D, Jensen R, Schoenen J. Neuroestimulation therapies for primary headache disorders: present and future. *Curr Opin Neurol* 2012, 25: 269-276
29. Rocha S, Melo L, Boudoux C, Foerster Á, Araújo D, Monte-Silva K. Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: A pilot randomized controlled trial. *J Neurol Sci* 2015; 349(1-2): 33-9
30. Ebajemito JK, Furlan L, Nissen C, Sterr A. Application of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurorehabilitation: The Modulatory Effect of Sleep. *Front Neurol* 2016; 7: 54.